

University of Groningen

Drug safety in patients with psychotic disorders

Schorr, Susane

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Schorr, S. (2010). *Drug safety in patients with psychotic disorders*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 4 If drugs are not taken - how different antipsychotics influence compliance of schizophrenic patients

Wenn Arzneimittel nicht eingenommen werden - der Einfluss verschiedener Antipsychotika auf das Complianceverhalten schizophrener Patienten

Susanne G. Schorr

Jacobus R.B.J. Brouwers

Katja Taxis

Fortschr Neurol Psychiatr 2007; 75: 473-7

Summary

The effectiveness of pharmacotherapy partly depends on patients' compliance. However noncompliance with pharmacotherapy occurs frequently. It is particularly a problem in diseases requiring long-term treatment. On average chronically ill patients only take about half of their medication as prescribed. Especially patients with chronic psychiatric diseases, such as schizophrenia, are known to have low compliance rates. Atypical antipsychotics or depot medication are believed to improve compliance. In our systematic literature review we identified ten studies analyzing the differences in compliance rates between atypical and typical antipsychotics. However our analyses did not show a difference in compliance rates except for clozapine. The higher compliance rates for clozapine might be explained by the regular monitoring and thus frequent patient contact. A positive effect of depot antipsychotics on compliance could be explained by the easy detection of noncompliant patients.

Zusammenfassung

Der Erfolg einer Arzneimitteltherapie wird unter anderem bestimmt vom Ausmaß, in dem Patienten die verordneten Arzneimittel einnehmen. Chronisch kranke Patienten nehmen jedoch im Mittel lediglich die Hälfte der Arzneimittel wie verordnet ein. Besonders bei schizophrenen Patienten, die meist langfristig Antipsychotika einnehmen müssen, sind die Complianceraten niedrig. Bisher konnten nur wenige eindeutige Faktoren identifiziert werden, die zu Noncompliance führen oder das Complianceverhalten beeinflussen. Atypische Antipsychotika werden ebenso wie Depotformulierungen oft mit einer verbesserten Compliance in Zusammenhang gebracht. In unserer systematischen Literaturrecherche konnten wir keinen Beleg für den häufig beworbenen Unterschied in Complianceraten zwischen atypischen und typischen Antipsychotika finden. Der Einsatz von Depotpräparaten hat den Vorteil, dass noncompliance Patienten einfach identifizierbar sind und so Interventionen gezielt eingesetzt werden können.

Einleitung

Schizophrenie ist eine chronische Krankheit, an der weltweit über 20 Millionen Menschen leiden. Sie beginnt meist in der späten Adoleszenz und hat eine Lebenszeitprävalenz von etwa einem Prozent. Ein effektiver und essentieller Bestandteil der Therapie - neben Psychotherapie und Soziotherapie - ist die Behandlung mit Antipsychotika. Häufig müssen Patienten lebenslang Antipsychotika einnehmen, um weitere schizophrene Episoden zu verhindern. Eine regelmäßige Einnahme der Arzneimittel spielt dabei eine entscheidende Rolle. Trotz der positiven Effekte durch Antipsychotika nehmen im Mittel nur etwa die Hälfte aller Patienten die Arzneimittel wie verordnet ein. Publiizierte Complianceraten liegen zwischen 24% und 90%.¹ Das breite Intervall für Complianceraten ist zumindest teilweise durch unterschiedliche Messmethodik und Definition bedingt, auf die im Rahmen dieses Artikels kurz eingegangen wird. Um eine bessere Compliancerate zu erreichen, ist es wichtig, genaue Kenntnis der Faktoren zu haben, die Compliance beeinflussen. Es wird häufig argumentiert, dass atypische Antipsychotika aufgrund ihres anderen Nebenwirkungsprofils höhere Complianceraten erzielen. In dem vorliegenden Artikel präsentieren wir das Ergebnis einer Literaturrecherche, in der wir untersucht haben, inwieweit es Belege für einen Complianceunterschied gibt zwischen Patienten, die mit typischen oder atypischen Antipsychotika behandelt werden.

Der Begriff Compliance

Compliance wurde 1979 definiert als das Ausmaß, in dem das Verhalten (wie die Einnahme von Medikamenten, das Befolgen einer empfohlenen Diät oder das Verändern des ausgeübten Lebensstils) einer Person mit medizinischen oder gesundheitlichen Ratschlägen übereinstimmt.² Diese Definition wird häufig kritisiert, da sie dem Patienten eine passive Rolle zuweist, in welcher er keinen Einfluss auf das Therapiekonzept nimmt.³ Um das psychologisch komplexe Verhalten, das zu Noncompliance führt, zu verstehen und zu verändern, ist vermutlich ein anderer Ansatz nötig. In den letzten Jahren wurden verschiedene Modelle entwickelt, die Namen wie Concordance oder kooperative Entscheidungsfindung tragen und eine therapeutische Allianz zwischen Arzt und Patient zum Ziel haben.⁴ Kern dieser Modelle ist die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient als gleichberechtigte Partner, die ein individuell angepasstes Therapiekonzept entwickeln. Hierbei können auch Abweichungen vom therapeutischen Standard akzeptiert werden. Auf dem Gebiet der psychischen Erkrankungen und insbesondere der Schizophrenie liegen

bisher aber kaum Konzepte und Untersuchungen vor, die dieses Modell zur Grundlage haben. Daher wird wie in den meisten publizierten Studien, Compliance auch in diesem Artikel definiert als Abweichung des Arzneimiteleinnahmeverhaltens von einem definierten Therapiestandard.

Tabelle 1: Messmethoden zur Compliancebestimmung			
Art	Methode	Vorzüge	Einschränkungen
direkt	Bestimmen von Arzneistoff- oder Metabolitenkonzentration in Blut, Urin, Speichel, etc.	objektiv	nur Momentanaufnahme, teuer, nur für Arzneistoffe mit geeigneten Metaboliten möglich, interindividuell unterschiedliche Pharmakokinetik, invasiv
	Refill Rates: Anzahl von der Apotheke abgegebenen Einzeldosen	große Patientenzahl, kostengünstig	teilweise keine Diagnose bekannt, abhängig von der Qualität der Datenbank, nähere Umstände (Verlust der Tabletten, Absetzen eines Medikamentes, etc.) nicht bekannt
	Pill Count: Anzahl der vom Patienten zurückgebrachten Tabletten	individualisierter als Refill Rates	keine Aussage über Einnahmetag/-zeit, unbekannt, ob alle nicht eingenommenen Medikamente zurückgebracht wurden
indirekt	MEMS*: elektronisches Monitoring von Tag und Zeit der Öffnung des Arzneimittelbehältnissen	Bezug auf einzelne Öffnungen über längeren Zeitraum: Erkennen von „Drug Holidays“ möglich	teuer, kleine Patientenzahl, Patient kann Behältnis manipulieren
	Patienteninterviews	individuell, einfach	Patient gibt sozial gewünschte Antwort
	Interview mit Angehörigen, Ärzten und Pflegepersonal	einfach	verschönernd, nur beobachtend
MEMS: medication event monitoring system			

In verschiedenen Studien wird diese Definition sehr unterschiedlich ausgelegt. So kann Noncompliance das Nicht-Einlösen eines Rezeptes, das (un)bewusste Einnehmen zur falschen Zeit / in der falschen Dosierung, die einmalige (mehrmalige) Nicht-Einnahme, das Nicht-Wieder-Ausstellenlassen eines Folgerezeptes und/oder das Abbrechen der Therapie sein.⁴ Insbesondere Patienten, die eine medikamentöse Therapie abbrechen, werden unterschiedlich klassifiziert. Einige Studien differenzieren klar zwischen Therapieabbruch und einer andauernden Nicht- oder Mindereinnahme von Medikamenten, andere unterscheiden hier nicht, oder definieren Noncompliance ausschließlich als Therapieabbruch. Ein Therapieabbruch mit dem untersuchten Antipsychotikum kann jedoch auch ein Wechsel auf ein anderes Antipsychotikum aufgrund von individuellen Präferenzen, Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen sein. Dies sollte nicht mit Noncompliance gleichgesetzt werden. Neben der Definition bestimmt auch die angewandte Messmethode die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu Complianceraten. Eine vergleichende Darstellung von Vorzügen und Einschränkungen

verschiedener Messmethoden ist in Tabelle 1 zu finden. Eine den anderen Methoden deutlich überlegene konnte bisher noch nicht entwickelt werden.

Einflussfaktor Arzneimittel

In den letzten Jahren wurden viele verschiedene Faktoren untersucht, die zu Noncompliance führen können. Für die meisten Faktoren wie Alter, Geschlecht, kognitive Beeinträchtigung oder Familienstand konnte kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden.⁵ Den „typischen“, einfach identifizierbaren bzw. charakterisierbaren noncomplianten Patienten gibt es vermutlich nicht. Der Einfluss von Wirksamkeit und Nebenwirkung, ebenso wie der Applikationsform von Antipsychotika auf das Complianceverhalten, wird breit diskutiert.

Depotpräparate werden häufig als Compliance verbessernde Intervention angesehen.⁶ Besonders bei Beginn der Therapie, wenn Patienten noch nicht von der Notwendigkeit der Einnahme von Antipsychotika überzeugt sind, wird die Depotgabe als eine Möglichkeit gesehen, Noncompliance zu vermeiden. Noncompliance bei der Therapie mit Depotpräparaten wird als Nicht-Wahrnehmen des Termins zur Depotgabe definiert. Dadurch wird Noncompliance deutlich sichtbar und Interventionen können sehr gezielt eingesetzt werden. Das Problem der Identifizierung eines noncomplianten Patienten besteht also nicht mehr. In einer Studie, die in einer Gruppe von Patienten durchgeführt wurde, die unfreiwillig zur Therapie verpflichtet wurden, war die Gabe des Depotpräparates ein unabhängiger Compliance verbessernder Faktor.⁷ Einen Hinweis auf bessere Complianceraten mit Depotpräparaten gibt auch eine Metaanalyse, die eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthaltstage und eine etwas geringere Rückfallrate mit Depotpräparaten beschreibt.⁸

Spezifische Nebenwirkungen, wie eine dysphorischen Reaktion auf die erste Antipsychotikagabe können zu Noncompliance führen.^{9,10} Dagegen konnte entgegen allgemeiner Annahme zwischen der Anzahl schwerer Nebenwirkungen und Noncompliance kein Zusammenhang gefunden werden.⁵ Das Complianceverhalten wird vermutlich nicht nur durch die Art und den Schweregrad der Nebenwirkung beeinflusst, sondern auch durch die individuell empfundene Einschränkung und das zeitliche Auftreten der Nebenwirkung.⁹ Da atypische und typische Antipsychotika ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil haben, könnte man ein unterschiedliches Complianceverhalten erwarten. Einige Autoren vertreten sogar die Ansicht, dass die Therapie mit atypischen Antipsychotika zu einer besseren Compliance führt.¹¹ Dabei ist die Einteilung in typische und atypische Antipsychotika

umstritten und nicht eindeutig. Da sie aber sehr gebräuchlich ist, wird sie auch im Rahmen dieses Artikels verwendet. Im Folgenden untersuchen wir die Frage, inwieweit es einen Unterschied im Complianceverhalten zwischen Patienten gibt, die mit typischen und atypischen Antipsychotika behandelt werden.

In PubMed (1966 – Juli 2006) und Embase (1997- Juli 2006) wurde eine Literaturrecherche nach Studien mit den Stichwörtern „atypical“, „antipsychotic(s)“, „schizophrenia“ and „patient compliance“ durchgeführt. Es wurden ausschließlich Studien inkludiert, die vergleichende Analysen von atypischen mit typischen Antipsychotika durchgeführten. Allgemeine Studien über die Compliance mit Antipsychotika wurden für diese spezifische Analyse ausgeschlossen. Für allgemeine Aussagen über das Complianceverhalten mit Antipsychotika wurden verschiedene Übersichtsartikeln zu Rate gezogen. Es wurden zehn Studien gefunden, die die Compliance mit atypischen und typischen Antipsychotika vergleichen. (Tabelle 2)

Es scheint, dass es keinen entscheidenden Complianceunterschied zwischen atypischen und typischen Antipsychotika gibt. Während zwei Studien^{12,13} eine Verbesserung der Compliance nach einem Wechsel von typischen auf atypische Antipsychotika berichten, zeigte lediglich eine Studie¹⁴ im direkten Vergleich eine statistisch signifikant bessere Compliance für atypische Antipsychotika nach sechs Monaten, allerdings war der Unterschied nach zwölf Monaten nicht mehr signifikant. Eine weitere Studie zeigte einen deutlichen, statistisch jedoch nicht signifikanten Trend zu einer besseren Compliance mit atypischen Antipsychotika.¹⁵ In weiteren Studien¹⁶⁻²¹ zeigte sich kein Complianceunterschied zwischen der Therapie mit atypischen und typischen Antipsychotika. In einer Studie war die Therapie mit atypischen Antipsychotika sogar ein signifikanter Risikofaktor für Noncompliance.²² Da in den analysierten Studien Compliance unterschiedlich gemessen und definiert wurde, ist eine vergleichende Analyse schwierig. Zusätzlich wurden einige atypische Antipsychotika zu dem Zeitpunkt als einige der Studien durchgeführt wurden, oft erst nach Non-Response oder einem längeren Krankheitsverlauf eingesetzt, oder waren noch nicht verfügbar.

Für Clozapin gelten die für atypische Antipsychotika getroffenen Aussagen nur in begrenztem Maße. Ein Unterschied ist, dass der Einsatz von Clozapin erst nach zweimaliger Non-Response auf andere Antipsychotika empfohlen wird, ein anderer, dass während der Therapie mit Clozapin durch häufige Blutbildkontrollen (um eine Agranulozytose frühzeitig zu entdecken), und somit häufigerem Patientenkontakt eventuell die Compliance gefördert wird. In vergleichenden Studien wurde Clozapin teilweise ausgeschlossen¹⁷, teilweise als

Tabelle 2: Publikationen zur Compliance mit atypischen und typischen Antipsychotika					
Publikationen	Messmethode	Patientenanzahl	Ergebnisse	Compliance-rate ^b	Kommentar
Voruganti et al 2002 (9)	Pill Count und Interviews mit Patienten und Angehörigen	N=150	Erhöhte Compliancerate nach Wechsel von typischen auf atypische Antipsychotika	Typisch 59% Atypisch 88%	Nicht gut eingestellte Patienten, unterschiedliche Messmethoden (vor, nach Umstellung), keine klare Definition von Compliance
Valenstein et al 2004 (10)	Refill Rates ^a	N=49003	Kein signifikanter Complianceunterschied zwischen atypischen und typischen Antipsychotika; Clozapin mit signifikant höherer Compliance; Erhöhte Compliancerate nach Wechsel von typischen auf atypische Antipsychotika	Typisch 62% Atypisch 57% Clozapin 95%	Patienten, die mehr Medikamente aus der Apotheke bekommen als notwendig, werden nicht als noncompliant definiert
Dolder et al 2002 (11)	Refill Rates ^a	N=288	Signifikant erhöhte Compliance für atypische Antipsychotika nach 6 Monaten, (nach 12 Monaten nicht mehr signifikant)	Typisch 77% Atypisch 88% (nach 6 Monaten)	Unterschiedliche Patientengruppen: Doppelt so viel Krankenhausaufenthalte für Patientengruppe mit atypischer Medikation
Olfson et al 2000 (12)	Patienteninterview	N=213	Nicht signifikanter Trend zu höherer Compliance mit atypischen Antipsychotika	Typisch 79% Atypisch 91%	
Gilmer et al 2004 (13)	Refill Rates ^a	N=2801	Kein signifikanter Complianceunterschied zwischen atypischen (ausser Clozapin) und typischen Antipsychotika; Clozapin mit signifikant höherer Compliance	Typisch 37 % Atypisch 41% Clozapin 60%	
Diaz et al 2004 (14)	MEMS (medication event monitoring system)	N=50	Kein signifikanter Complianceunterschied zwischen atypischen und typischen Antipsychotika	Typisch 30% Atypisch 42%	Kleine Patientenanzahl, nur teilweise randomisiert, wöchentliche Kontrollen (erhöhen evtl. Compliance), 45% der Daten aus MEMS fehlen
Rosenheck et al 2000 (15)	Pill Count	N=423	Kein signifikanter Complianceunterschied zwischen Haloperidol und Clozapin; Clozapin mit niedrigerer Abbruchquote	Typisch und atypisch >80%	Doppelt blind randomisiert; Nicht bekannt warum Patienten abgebrochen haben, kein Einblick in Arztempfehlungen, wöchentliche Arztbesuche
Rijken et al 2004 (16)	Refill Rates ^a	N=429	Kein signifikanter Complianceunterschied zwischen atypischen (inkl. Clozapin) und typischen Antipsychotika	Typisch 58% Atypisch 50%	Keine Diagnose bekannt
Menzin et al 2003 (17)	Refill Rates ^a	N=298	Kein Unterschied zwischen atypischen und typischen Antipsychotika	Typisch 58% Atypisch 61%	
Csernansky et al 2002 (18)	Pill Count	N=397	Kein Complianceunterschied zwischen typischem (Haloperidol) und atypischem Antipsychotikum (Risperidon)	Typisch 96% Atypisch 97%	Intensiv kontrollierte und überwachte Studie
^a Refill Rates: Tage an denen Medikation zur Verfügung steht, bezogen auf Gesamtdauer der Therapie					
^b Complianceraten teilweise auf Grundlage der publizierten Daten berechnet					

Prototyp eines atypischen Antipsychotikums,¹⁸ oder als spezielles atypisches Antipsychotikum behandelt.¹⁶ Die Ergebnisse liegen zwischen einer signifikant erhöhten Compliance im Vergleich zu allen Antipsychotika^{13,16} und keinem Unterschied in der Compliance im Vergleich zu Haloperidol.¹⁸

Einen Hinweis auf noncompliantes Verhalten von schizophrenen Patienten in der Therapie mit Antipsychotika liefern auch Untersuchungen zu Abbruchraten. In einigen Studien^{18,21,23} gab es einen Trend zu höheren Abbruchraten mit typischen Antipsychotika, in anderen wurden „Abbrecher“ gar nicht erst eingeschlossen. Häufig werden Gründe für den Therapieabbruch und Vorgeschichte (evtl. Noncompliance) nicht untersucht. Eine Studie fand deutlich geringere Abbruchraten mit typischen im Vergleich zu atypischen Antipsychotika (außer Clozapin). Patienten, die mit Clozapin behandelt wurden, zeigten signifikant geringere Abbruchraten als alle anderen.²⁴ Auch die CATIE Studie,²⁵ die Abbruchraten nach Gründen aufschlüsselt, liefert Hinweise auf das Complianceverhalten mit unterschiedlichen Antipsychotika. In dieser Studie wurde die Therapie mit Olanzapin (atypischem Antipsychotikum) von deutlich weniger Patienten abgebrochen als die Therapie mit Perphenazin (als Vertreter der typischen Antipsychotika). Andere atypische Antipsychotika (Quetiapin, Risperidon) zeigten keinen Unterschied zu Perphenazin.²⁵

Fazit

Hohe Noncomplianceraten gefährden den Erfolg einer wirksamen Pharmakotherapie. In der Praxis ist es daher sehr wichtig, bei Therapieversagen stets an eine mögliche Noncompliance des Patienten zu denken und danach zu fragen.²⁶ Ideal wäre es bereits bei Beginn der Therapie das Therapiekonzept mit dem Patienten als aktivem Partner abzustimmen.²⁷ Dies wird bei der Therapie von schizophrenen Patienten häufig nicht oder erst in einer späteren (stabilen) Phase möglich sein. Eine gute Arzt-Patienten Beziehung und ein möglichst einfaches, übersichtliches und an den Lebensstil des Patienten angepasstes Therapieschema sind von entscheidender Bedeutung für das Complianceverhalten.³ Im Gegensatz zu diesen offensichtlichen Faktoren beeinflusst die Art des Antipsychotikums das Complianceverhalten nur geringfügig. So konnten wir keinen Beleg für den häufig beworbenen Unterschied in Complianceraten zwischen atypischen und typischen Antipsychotika finden (mit Ausnahme von Clozapin). Der Einsatz von Depotpräparaten hat den Vorteil, dass noncompliance Patienten einfach identifizierbar sind und so Interventionen gezielt eingesetzt werden können.

References

- (1) Cramer J, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 196-201.
- (2) Haynes RB. Introduction. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL (editors). *Compliance in health care*. Baltimore, Maryland: The John Hopkins University Press 1979: 1-7.
- (3) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
- (4) Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denelens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331-42.
- (5) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication: nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 892-909.
- (6) Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290-9.
- (7) Swartz MS, Swanson JW, Wagner HR, Burns BJ, Hiday VA. Effects of involuntary outpatient commitment and depot antipsychotics on treatment adherence in persons with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 583-92.
- (8) Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741-73.
- (9) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23: 637-51.
- (10) Otte C, Naber D. Compliance in der Therapie mit Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium. *Bundesgesundheitsblatt* 2001; 44: 14-1.
- (11) Citrome L, Volavka J. The promise of atypical antipsychotics fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning. *Postgraduate Medicine* 2004; 116: Issue 4.
- (12) Voruganti L, Cortese L, Owyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2001; 57: 201-8.
- (13) Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, Mc Carthy JF, Zeber JE, Gillon L et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr bull* 2004; 30: 255-64.
- (14) Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: Is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 103-8.
- (15) Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Weiden BJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 216-22.
- (16) Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP., Lindamer L, Garcia P, Jeste DV. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 692-9.
- (17) Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearshall HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 354-60.
- (18) Rosenheck R, Chang S, Choe Y, Cramer J, Xu W, Thomas J et al. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 382-6.
- (19) Rijcken CAW, Tobi H, Vergouwen ACM, de Jong-van den Berg. Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients' compliance by using computerised data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004; 13: 365-70.
- (20) Menzin J, Boulanger L, Friedman M, Mackell J, Lloyd JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state medicaid program. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 719-23.

- (21) Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16-22.
- (22) Grunebaum MF, Weiden PJ, Olfson M. Medication supervision and adherence of persons with psychotic disorders in residential treatment settings: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 394-9.
- (23) Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 508-16.
- (24) Vanelli M, Burstein P, Cramer J. Refill patterns of atypical and conventional antipsychotic medications at a national retail pharmacy chain. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 248-50.
- (25) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23.
- (26) McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.
- (27) Kyngas H, Duffy ME, Kroll T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000; 9: 5-12.